S91.19

Aus dem pharmakologischen Institut von Prof. v. Schroeder
in Heidelberg.

ÜBER DAS VERHALTEN EINIGER SALICYLSÄUREESTER IM ORGANISMUS.

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DER DOCTORWÜRDE

VORGELEGT DER

HOHEN MEDICINISCHEN FACULTÄT DER UNIVERSITÄT HEIDELBERG

VON

ST. BONDZYŃSKI.

Referent: Prof. v. Schroeder. Decan: Geh. Rath Dr. Gegenbaur.

LEIPZIG
DRUCK VON J. B. HIRSCHFELD
1896.

Separatabdruck
aus dem
„Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie".
XXXVIII. Band.

Der Gedanke, wirksame Körper mit anderen mehr oder weniger indifferenten, sich unter bestimmten Umständen wieder abspaltenden Verbindungen gepaart in der Therapie anzuwenden, hat seit der Einführung von Salol durch Nencki und Sahli vielfache Berücksichtigung gefunden. Gerade die Salicylsäure wurde zum Ausgangspunkte analoger Bestrebungen, die eine Reihe von neuen Salicylderivaten zu Tage gefördert haben, welche zum Theile auch therapeutische Anwendung fanden. Es wäre geboten, für die ärztliche Auswahl in dieser Gruppe verwandter Mittel physiologisch-chemische Grundlagen zu gewinnen, welche auch zur Richtschnur bei weiteren Bestrebungen dieser Art werden könnten. Dass an der Hand von chemisch-physiologischen Experimenten auch hier klinische Erfolge zu erwarten sind, beweist gerade das Beispiel von Salol. Um so überraschender ist es, dass die Untersuchung von Nencki und seiner Schüler [1]), wenn man von einer späteren Arbeit von Baas absieht, als die einzigen quantitativen Versuche in dieser Richtung zu betrachten sind.

Wir hatten uns vorgenommen, einige nahe verwandte Ester der Salicylsäure auf ihr Verhalten im Organismus quantitativ zu untersuchen, und zwar

das Aethylsalicylat,
das Aethylensalicylat und
das Salicylsäureglycerid

in erster Reihe, woran sich eine Untersuchung eines chlorsubstituirten Monoglycerides, des Salicylsäuredichlorhydrinesters, anschloss.

1) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XX. S. 367; M. Lesnik, Ebenda. Bd. XXIV. S. 167.

Die Spaltung und Resorption dieser Verbindungen wurde in der Weise verfolgt, dass nicht nur Bestimmungen der in den Harn übergegangenen Salicyl-, resp. Salicylursäure geschahen, sondern auch die Faeces auf den etwa unresorbirten Körper untersucht, und der letztere womöglich darin bestimmt wurde.

Wir haben den oben genannten Versuchen einen solchen mit salicylsaurem Natrium vorangeschickt, um das Verhalten der Salicylsäureester mit dem der freien Salicylsäure in einer Reihe vergleichen zu können. Versuche mit salicylsaurem Natrium wurden früher von Ug. Mosso[1]) ausgeführt, und wir möchten gleich bemerken, dass unsere Beobachtungen diejenigen von Mosso durchaus bestätigen. Vorerst aber musste eine Methode der Salicylsäurebestimmung geliefert werden.

Für die Bestimmung der Salicylsäure in mehr oder weniger reinen Lösungen haben Messinger und Vortmann[2]) eine Methode vorgeschlagen, welche auf der Bildung von unlöslichen Jodsubstitutionsproducten beruht. Aus den thierischen Excreten lassen sich aber so reine Salicylsäurelösungen kaum gewinnen. Ein Versuch, dies durch Abdestilliren der Salicylsäure zu erreichen, führte nicht zum Ziele; da Salicylsäure als mit Wasserdämpfen nicht leicht flüchtig sich erwies.

In einem Versuche liessen sich von 1,8645 g Salicylsäure nach längerer Destillation und Uebertreiben von 1½ Liter Wasser nur 0,5326 g (also etwa 28 Proc.) im Destillate nachweisen (durch Titration). In einem anderen Falle, wo 1,7663 g Salicylsäure in 1000 ccm 20 Proc. Schwefelsäure gelöst (bekanntlich soll die Gegenwart von Mineralsäuren die Flüchtigkeit mancher organischer Säuren befördern) und von der Lösung 700 ccm mit Wasserdämpfen übergetrieben wurden, gingen nur 0,5175 g (oder 29 Proc.) in das Destillat über. Auch mit Zusatz von Alkohol wurden bei der Destillation nicht bessere Resultate erreicht. Wir theilen diese negativen Ergebnisse mit, da die ausserordentlich leichte Flüchtigkeit der Phenole jeden Versuch der Bestimmung derartiger Körper mit der Trennung durch Destillation zu beginnen nahe legt.

Für die Salicylsäurebestimmung im Harne lag eine Methode von U. Mosso (l. c.) vor. Dieselbe wurde auf die Fällbarkeit der Salicylsäure, sowie Salicylursäure mit basischem Bleiacetate begründet. Der Harn wird, nach Ug. Mosso, mit neutralem, das Filtrat von der erzeugten Fällung mit basischem Bleiacetate gefällt. Aus dem

1) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXVI. S. 267.

2) Berichte d. Deutschen chem. Gesellsch. Bd. XCIII (1890). S. 2753.

letzten Niederschlage durch Zerlegen und Extraction der erhaltenen Lösung mit Essigäther wurde Salicylsäure und Salicylursäure dargestellt und gewogen. Bekanntlich erzeugen die beiden genannten Fällungsmittel in einem normalen Menschenharne so reichliche Niederschläge, dass die Verarbeitung grösserer Harnmengen unter Beobachtung quantitativer Cautelen dadurch erschwert wird.

Wir haben daher zur quantitativen Gewinnung der Salicylsäure aus dem Harne das Verfahren von U. Mosso in folgender Weise verändert.

Der Harn wurde bei alkalischer Reaction (Zusatz von einigen Stückchen Natriumhydrat) bis zur Sirupconsistenz eingedampft, der Rückstand vielmals mit Alkohol absol. extrahirt, der Alkohol aus dem Extracte möglichst vollkommen entfernt, das Zurückgebliebene in Wasser gelöst, die Lösung mit Schwefelsäure angesäuert und mit Essigäther extrahirt. Der aus dem Essigätherextracte (I) gewonnene Rückstand wurde nun in wenig Wasser gelöst, die Lösung mit 30 ccm verdünnter Salzsäure (vom spec. Gew. 1,12) versetzt und in einem Kölbchen mit Rückflussrohr[1]) 6 Stunden lang auf dem Wasserbade erwärmt. Diese Lösung haben wir dann wieder mit Aether extrahirt, den Aetherextractrückstand (II) in ammoniakhaltigem Wasser gelöst und unter Zusatz von Ammoniak mit Bleiessig[2]) gefällt. Der Bleiniederschlag wurde auf dem Filter ausgewaschen, durch mehrstündiges Erwärmen mit einer Sodalösung zerlegt, vom Bleicarbonate wurde filtrirt ausgewaschen, bis das Waschwasser keine Salicylsäurereaction mehr gab, das Filtrat eingeengt, mit Schwefelsäure angesäuert und noch einer Extraction (III) mit Aether unterworfen. Dieser Aetherextract lieferte nun die reine Salicylsäure; sie wurde im Kölbchen bei 50—55° C. getrocknet und gewogen. So umständlich diese wiederholten Aetherextractionen erscheinen, so geschehen sie doch ohne die geringsten Verluste an Salicylsäure, sowie auch mit grosser Ersparniss von Arbeit und Lösungsmittel und gestalteten sich einfach, als der Apparat von Schwarz[3]) dazu benutzt wurde. Bei der Extraction (I), wo Salicylursäure in Betracht kam, wurde der Apparat 12—18 Stunden lang im Gange gehalten, bei den folgenden genügten 4 Stunden zum vollständigen Ausziehen. Die geringe Menge von Lösungsmittel, die der Aetherextract bildete, liess sich im

1) Wir haben den dazu sehr geeigneten Kugelkühler nach Soxhlet aus Glas benutzt.

2) Bleizucker erzeugte in der neutralen Lösung keinen Niederschlag.

3) Drechsel's Anleitung zur Darstellung physiologisch-chemischer Präparate. S. 30.

Extractionskölbchen leicht verdunsten. In denselben Extractionskölbchen wurde die Zersetzung mit Salzsäure, sowie das Trocknen und Wägen der Substanz vorgenommen. Die Gewichtsconstanz wird beim Trocknen bei der erwähnten Temperatur erreicht, ohne dass etwas Salicylsäure verloren geht. Wie wir uns durch Versuche überzeugt haben, lässt sich reine Salicylsäure bis 70° C. im trockenen, sowie im feuchten Zustande ohne merkliche Gewichtsverluste mehrere Stunden lang im Kölbchen erhitzen; bei 55° C. konnte ein Salicylsäurebrei, welcher mehrere Cubikcentimeter (6—10) Wasser enthielt, ohne Verluste an Salicylsäure zum Trocknen gebracht werden.

Bei der Untersuchung von Koth musste nur auf die einverleibte Substanz Rücksicht genommen werden, denn die im Darme abgespaltene Salicylsäure wird resorbirt. In der That haben wir dieselbe niemals im Kothe gefunden.

Zur quantitativen Gewinnung der Salicylsäure wurde der Koth mit absolutem Alkohol mehrere Male extrahirt, der Alkohol möglichst vollständig aus dem Extracte auf dem Wasserbade entfernt, der Rückstand mit warmem Wasser in den Schwarz'schen Apparat gespült, angesäuert und der Extraction unterworfen; der aus dem Aetherextracte gewonnene Rückstand wurde mit viel Wasser in ein grösseres Gefäss gespült, die im warmen Wasser geschmolzenen Tröpfchen darin umgerührt und nach dem Erkalten die zu halbfesten Kügelchen zusammengeballte fettartige Substanz auf ein Filter gebracht. Sie enthielt neben Fett, freien Fettsäuren und Cholesterin die betreffende Salicylverbindung; denn allen schwerresorbirbaren Salicylestern kommt die gemeinsame Eigenschaft der Unlöslichkeit in Wasser zu. Die mehr oder weniger wasserlöslichen Verbindungen, wie z. B. Salicyläthylat, Salicylamid und Salacetol, werden, worauf wir später noch zurückkommen, vollkommen resorbirt und sind im Kothe nicht zu finden. Das einen Salicylester enthaltende Fett wurde auf dem Filter ausgewaschen, in warmem Alkohol gelöst und unter Zusatz von festem Kali in alkoholischer Lösung verseift; nach dem Eindampfen wurde der seifenartige Rückstand in viel Wasser (etwa 1 Liter) gelöst und kalt mit verdünnter Schwefelsäure angesäuert — es entstand ein Niederschlag aus Fettsäuren, das Filtrat davon enthielt fast reine Salicylsäure.

Nach der Neutralisation haben wir die Lösung concentrirt, dann angesäuert und im Extractionsapparate mit Aether ausgezogen; die aus diesem Aetherextracte erhaltene Salicylsäure haben wir durch Fällung mit ammoniakalischem Bleiessig weiter gereinigt. Aus der nach der Zersetzung des Bleiniederschlages mit Soda resultirenden

Flüssigkeit haben wir die Salicylsäure durch Extraction mit Aether wieder gewonnen, getrocknet und gewogen. In dieser Weise haben wir aus dem Kothe immer vollkommen weisse, reine Krystalle von Salicylsäure erhalten. Die Prüfung dieser Methoden auf ihre Genauigkeit geschah, indem versucht wurde, eine bekannte Menge Salicylsäure aus dem Harne und Salicylglycerid aus dem Kothe zurückzugewinnen.

Die folgenden Zahlen geben Aufschluss über die Resultate dieser Controle.

Methodische Versuche mit Harn.

Zugesetzte Salicylsäure (in ammoniakalischer Lösung)	Harnmenge in Litern	Die gefundene Salicylsäure	
		in g	in Proc. der zugesetzten Menge
1,4252 g	1	1,4700	103,1
1,3850 g	1	1,3952	100,7
1,5140 g	1½	1,5653	103,3
1,0124 g	2	1,1057	109,2

Methodische Versuche mit Faeces.

Zugesetztes Salicylglycerid in g	Kothmenge in g	Gefundene Salicylsäure in g	Dem zugesetzten Glycerid entsprechende Salicylsäure, ber. in g	Gefundene Salicylsäure in Proc. der zugesetzten
1,6002	95	1,4180	1,4656	96,7
1,4139	355	1,2602	1,2949	97,3

Die bei den Versuchen mit Harn regelmässig beobachteten Fehler in Plus sind auf eine im normalen Harne in geringer Menge vorhandene, mit basischem Bleiacetat fällbare, ätherlösliche, nicht flüchtige Säure zurückzuführen.

Die Experimente in Vivo waren Selbstversuche. Nach der Einnahme eines jeden Salicylpräparates wurde der Harn 48 Stunden lang aufgefangen, die Untersuchung der Faeces [1]) dagegen erstreckte sich auf 7 Tage.

Versuche mit Natriumsalicylat.

2,4780 g Salicylsäure wurden, in Soda gelöst, eingenommen. Die 48stündige Harnmenge betrug 3,200 ccm, die aus dem Harne er-

1) Um Zersetzungen beim Aufbewahren zu verhindern, wurden die frischen Faeces stets unter Alkohol gebracht.

haltene Salicylsäure 2,4172, was 97,5 Proc. der eingeführten Menge bedeutet. In den Faeces wurde die Salicylsäure nicht gefunden. In einem anderen Experimente wurde mit der Einnahme von 2,3741 g Salicylsäure (48 stündige Harnmenge = 4,7 Liter) 2,1785 g oder 91,3 Proc. Salicylsäure aus dem Harne zurückgewonnen. Die Faeces enthielten auch diesmal keine Salicylsäure. Das salicylsaure Natrium wird demnach vollkommen resorbirt und während seines Kreislaufes, wie es auch von Mosso früher beobachtet wurde, nicht verbrannt.

Versuch mit Aethylsalicylat.

Aethylsalicylat, eine Flüssigkeit vom Siedepunkte 231° C., wurde in 2 Portionen zusammen in der Menge von 2,9991 g eingenommen und ohne irgendwelche Beschwerden vertragen. Die zur Untersuchung gelangte Harnmenge (von 60 Stunden) betrug 3770 ccm. Es wurden 2,2773 g Salicylsäure aus dem Harne erhalten, was 2,7394 g Aethylsalicylat oder 91,3 Proc. der eingenommenen Menge entspricht. In den Faeces konnte der Salicylsäureäthylester nicht nachgewiesen werden.

Versuche mit Aethylensalicylat.

Aethylensalicylat $\begin{matrix} CH_2O.CO.C_6H_4.OH \\ | \\ CH_2O.CO.C_6H_4.OH \end{matrix}$ eine Verbindung, welche von Gilmer[1]) aus Aethylenbromid und salicylsaurem Silber erhalten wurde, konnten wir aus Aethylenbromid und Kaliumsalicylat darstellen. Die zu reagirenden Körper haben wir im Verhältnisse ihrer Molekulargewichte in ein Rohr eingeschmolzen und 2—3 Stunden lang auf 190° erhitzt. Die entstandene feste Masse haben wir in heisses Wasser gebracht; am Boden des Gefässes hatte sich eine ölige Flüssigkeit gesammelt, welche beim Erkalten krystallinisch erstarrte. Aus verdünntem Alkohole umkrystallisirt, hatten die Krystalle den von Gilmer angegebenen Schmelzpunkt (83° C.). Der Körper ist im Wasser und verdünntem Alkali unlöslich, leicht löslich in Alkohol und Aether.

Wir haben in einer Dosis 2,4211 g Aethylensalicylat eingenommen, was keine Störungen des Wohlbefindens zur Folge hatte. Die 48-stündige Harnmenge betrug 2,800 ccm, die im Harne gefundene Salicylsäure 1,0200 g, was einer Spaltung von 1,1530 g Aethylensalicylat oder 47,6 Proc. des Eingenommenen entspricht.[2]) Aus den Faeces

1) Liebig's Annalen. Bd. CXXIII. S. 377.

2) Der Uebergang eines Theiles des Aethylensalicylates in die Faeces legte die Befürchtung nahe, dass auch die Ausscheidung der Salicylsäure in den Harn

wurden 0,4190 g Salicylsäure gewonnen, was einem Uebergange von 0,4736 g oder 19,5 Proc. des einverleibten Aethylensalicylates in den Koth bedeutet.

In einem anderen Falle wurde nach Einnahme von 2,1286 g Aethylensalicylat 0,5162 g Salicylsäure aus dem Kothe erhalten, was 0,5835 g oder 27,4 Proc. unverändert ausgeschiedenem Aethylensalicylat entspricht.

Versuch mit Trisalicylglycerid.

Das Salicylsäuretriglycerid = Trisalicylin ist vor einigen Jahren von P. Fritsch [1]) durch Zusammenschmelzen von Salicylsäuredichlorhydrinester mit salicylsaurem Alkali erhalten worden. Wir haben diesen Körper nach dem Vorgange von Fritsch dargestellt. Der eigens dazu bereitete Salicylsäuredichlorhydrinester wurde in einer offenen Schale mit salicylsaurem Kali 3 Stunden lang im Trockenkasten bei 150° C. erhitzt. Das mit Wasser ausgewaschene Oel, in heissem Alkohol gelöst, fällt zwar beim Erkalten wieder heraus, nach einiger Zeit aber — zuweilen erst nach einigen Tagen — erstarrt es krystallinisch, worauf sich Sterne und Büschel aus Krystallnadeln ausscheiden. Das Umkrystallisiren des einmal zu Krystallen erstarrten Präparates gelang leichter. Das zur Untersuchung angewandte zeigte den Schmelzpunkt 78° C. (von Fritsch ist der Schmelzpunkt 79° C. angegeben worden).

Die Elementaranalyse bestätigte die obige Zusammensetzung.

0,4971 g Substanz gaben 1,1598 g CO_2 und 0,2041 g H_2O.

gef.	63,44 Proc. C	für die Formel $C_{24}H_{20}O_9$	63,71 Proc. C
	4,56 Proc. H	berechnet:	4,42 Proc. H.

Die Reinheit des zu Versuchen angewandten Präparates wurde noch durch Verseifen desselben controlirt:

1,8265 g des Glycerides mit 50 ccm $^1/_2$ N.-alkoholischen Kali auf dem Wasserbade digerirt und darauf mit $^1/_2$ N.-Salzsäure zurücktitrirt, ergaben 24,16 ccm als die Zahl der Kubikcentimeter des an Säure gebundenen Alkalis, dies entspricht 1,6670 g Salicylsäure, während aus der Formel des Triglycerides sich 1,6707 g Salicylsäure berechnen.

Wir haben 2,0948 g Salicylglycerid eingenommen. Schon die qualitative Prüfung des Harnes liess vermuthen, dass die Verbindung nur wenig resorbirt wurde, der Harn gab nämlich kurze Zeit nach

---

im langsamen Tempo der Bewegung der Kothmassen vor sich gehen könnte; doch die Untersuchung des Harnes von der auf die ersten 48 Stunden folgenden 48stündigen Periode ergab keine wägbare Menge von Salicylsäure.

1) Berichte d. Deutschen chem. Gesellsch. Bd. XXIV (1891). S. 779.

der Einnahme nur eine schwache Bräunung mit Eisenchlorid, und diese auch verschwand sehr bald. Trotzdem war das Resultat der Bestimmung überraschend. Die aus dem 48stündigem Harne (2640 ccm) gewonnene Salicylsäure betrug 0,1676 g, was einer Spaltung von 0,1833 g des Triglycerides oder 8,7 Proc. der ganzen Dosis entspricht. Wie zu erwarten, war der weit grössere Theil 1,8131 g des Trisalicylglycerides — aus 1,6599 g gewogener Salicylsäure berechnet — oder 86,7 Proc. der Gesammtmenge unverändert in den Koth übergegangen. Eine Abschwächung des fäcalen Geruches der Kothmassen liess eine leichte Desinfection des Darmkanales vermuthen.

Versuche mit Salicylsäuredichlorhydrinester.

Im natürlichen Anschlusse an den Versuch mit Trisalicylin haben wir das Verhalten im Organismus des ihm nahe verwandten Salicylsäuredichlorhydrinesters $\begin{matrix} CH_2Cl \\ | \\ CH.CO.C_6H_4.OH \\ | \\ CH_2Cl \end{matrix}$ untersucht.

Diese Verbindung ist von P. Fritsch[1]), sowie auch gleichzeitig von Chr. Göttig[2]) erhalten worden. Wir haben dieselbe nach den Angaben der genannten Forscher bereitet. In eine auf dem Wasserbade erwärmte gesättigte Lösung von Salicylsäure in Glycerin (100 g Glycerin sind im Stande, bei Wasserbadtemperatur 38 g Salicylsäure zu lösen) haben wir 24 Stunden lang trockenes Chlorwasserstoffgas eingeleitet. Das ausgeschiedene schwere Oel, mit warmem Wasser ausgewaschen, erstarrt beim Abkühlen zu einem seideglänzenden Krystallkuchen. Die aus Alkohol gereinigten Krystalle schmolzen übereinstimmend mit den Angaben von Fritsch bei 45° C. und gaben bei der Chlorbestimmung:

28,24 Proc. Cl

statt der berechneten 28,45 Proc. Cl

(0,4987 g Substanz lieferten nach dem Carius'schen Verfahren 0,5696 g AgCl).

Auf die Einnahme von 2,2469 g[3]) des Dichlorhydrinsalicylates erfolgte eine Ausscheidung von 1,156 g Salicylsäure im Harne (60stündige Harnmenge 3710 ccm) entsprechend 2,0848 g Dichlorhydrinester und 92,7 Proc. der verabreichten Dosis desselben. Die Untersuchung

1) Berichte d. Deutschen chem. Gesellsch. Bd. XXIV (1891). S. 775.

2) Ebenda. Bd. XXIV (1891). S. 508.

3) In zwei halb so grossen Dosen, welche Morgens und Abends des gleichen Tages verabreicht wurden.

der Faeces lieferte 0,1403 g Salicylsäure, woraus sich die in den Koth übergegangene Menge des Salicylsäuredichlorhydrinesters zu 0,2529 g oder 11,2 Proc. der Gesammtmenge berechnet.

Um also die Ergebnisse kurz zu wiederholen: Aethylsalicylat, der einsäurige Ester der Salicylsäure, wird im Darme vollkommen resorbirt, und 91,3 Proc. davon erscheinen im Harne in Form von Salicyl-, resp. Salicylursäure. Anders dagegen verhält sich das zweisäurige Aethylensalicylat, welches zu 19,5—27,4 Proc. unresorbirt unverändert im Kothe ausgeschieden wird und 46,7 Proc. in Form von Salicylursäure im Harne erscheinen lässt. Die schwere Resorbirbarkeit steigt nun bei dem dreifach sauren Ester der Salicylsäure, dem Trisalicylglycerid, so weit, dass der grössere Theil davon, 86,7 Proc., unverändert durch den Darmkanal durchgeht und im Kothe zu finden ist, und nur 8,7 Proc. werden in Form von Salicylursäure im Harne gefunden.

Der Salicylsäuredichlorhydrinester ist einerseits als ein salicylsaurer Ester des chlorsubstituirten Propylalkohols dem Salicylsäureäthylester anzureihen, andererseits aber auch als ein gemischter, dreisäuriger Ester, wo 2 Chloratome als Säureradicale fungiren, zu betrachten. Dem entspricht auch sein Verhalten im Organismus, indem er, diesbezüglich zwischen Aethylsalicylat und Trisalicylglycerid stehend, dem ersten sich ähnlicher verhält, d. h. nur in geringen Mengen zu 11,2 Proc. in den Koth übergeht, während 92,7 Proc. zerlegt im Harne wieder gefunden werden.

Nencki[1]), um die Wirkung des Pancreassaftes und die Vorgänge bei der Fettresorption zu studiren, hat eine Reihe aromatischer Ester auf ihr Verhalten den Verdauungssäften gegenüber untersucht. Darunter befand sich auch das Triglycerid einer aromatischen Säure, das Tribenzoicin. Bei einem Versuche am Menschen ergab sich, dass dieses im Organismus vollständig (zu 97 Proc.) resorbirt, resp. in die Componenten zerlegt wird. Nach Darreichung beim Hunde lässt das Benzoylglycerid, wie Schmiedeberg[2]) fand, Benzoësäure in den Faeces erscheinen, in Uebereinstimmung mit Versuchen von Nencki, welche eine Spaltung desselben Esters bis zu 60 Proc. beim Hunde feststellten.

Aber auch ausserhalb des Thierkörpers lässt sich diese Verbindung durch blosse Digestion mit Pancreas fast vollständig in Glycerin und Benzoësäure zerlegen (Nencki).

Aehnlich verhalten sich nach Nencki der Bernsteinsäurephenolester und Benzoësäurephenolester. Der erste am Menschen,

1) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XX. S. 367.

2) Grundriss der Arzneimittellehre. 2. Aufl. S. 119 (1883).

der zweite am Kaninchen geprüft, spalteten sich im Organismus vollständig.

Dem gegenüber lautet das Resultat unseres Versuches mit Trisalicylglycerid entgegengesetzt.

Das von Nencki beobachtete abweichende Verhalten des Resorcindisalicylates hat ihn zu der folgenden Bemerkung veranlasst: „Es wäre voreilig, diese Spaltung als eine allgemeine hinstellen zu wollen.“ Diese Worte finden nun in den Resultaten unserer Versuche eine weitere Berechtigung. Unsere Versuche deuten aber auch darauf hin, dass aus dem Verhalten dieser Ester Schlüsse auf die Verhältnisse bei der Resorption der Fette im Darme nicht zulässig sind.

Wir glauben im Gegentheile, dass zwischen dem Verhalten dieser Ester und dem der Fette ein Unterschied besteht. Während für die Fette es ausser Frage steht, dass sie in Form von flüssigen oder halbflüssigen ungelösten Partikelchen (Emulsion), sei es als Neutralfette oder als Fettsäure, die Darmwand passiren oder passiren können, ist diese Annahme für die meisten dieser Ester, welche feste, in Wasser und verdünntem Alkali unlösliche, kaum emulsionirbare Verbindungen darstellen, kaum zulässig. Nicht einmal für die flüssigen Ester lässt sich diese Möglichkeit ohne weiteres zugeben. Denn die von E. Baumann und Herter[1]) gemachte Beobachtung, dass Salicylsäureäthyl- und Salicylsäuremethylester als solche, d. h. in Form der entsprechenden Aetherschwefelsäuren in den Harn übergehen, lässt sich mit der Löslichkeit dieser Verbindungen im Wasser erklären; das nach der Einnahme ebenfalls in Form einer gepaarten Schwefelsäure im Harne gefundene Salicylamid[2]) ist auch in Wasser löslich. Es ist sehr wahrscheinlich, dass für die meisten dieser Ester die Resorption zugleich die Spaltung im Darme bedeutet.

Einige Salicylverbindungen hat vor einigen Jahren Baas[3]) auf ihre Spaltung im Organismus untersucht, darunter auch das Aethylsalicylat. Seine Versuche wurden am Hunde ausgeführt. Die Bestimmung der Salicyl-, resp. Salicylursäure geschah in der Weise, dass der Harn direkt mit Aether ausgeschüttelt, der Aetherrückstand gewogen und als nur aus Salicylursäure bestehend betrachtet wurde.

Baas hat für die Spaltung des Aethylsalicylates niedrigere Werthe gewonnen (21 Proc.), als dies aus unseren Versuchen hervorgeht, sowie auch einen Uebergang dieses Esters in den Koth angegeben, Unterschiede, welche auf seine nicht vorwurfsfreie Methode der

1) Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. I. S. 253 (1878).
2) Baumann und Herter, l. c.
3) Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. XIV (1890). S. 416.

Bestimmung[1]) der Salicylsäure aber auch auf das verschiedene Verhalten des menschlichen und des Hundeorganismus zurückgeführt werden können.

Die vollständige Spaltung des Aethylsalicylates, die schwere Spaltbarkeit des Aethylensalicylates, besonders aber des Triglycerides, lässt annehmen, dass die mehrfach sauren Salicylsäureester mehrwerthiger Alkohole im Organismus schwerer zerlegbar sind, als die Monosalicylate. Die vorhin erwähnte, von Nencki beobachtete Unresorbirbarkeit des Resorcindisalicylates, mit der leichten Spaltung des Salols verglichen, bietet vielleicht ein Analogon dieses Verhaltens in der Reihe der Phenolester.

Versuch mit Salicylamid.

Die Angabe von Baas (in der vorhin citirten Arbeit), dass das Salicylamid nach der Verfütterung an einem Hunde in den Faeces sich nachweisen lässt, hat uns veranlasst, das Verhalten dieser Verbindung am Menschen zu untersuchen.

Nach der Einnahme von 2,1929 g Salicylamid konnten wir weder Salicylamid, noch Salicylsäure in den Faeces nachweisen. Ebenfalls negativ ist die Untersuchung der Faeces nach der Einnahme einer anderen wasserlöslichen Salicylverbindung, des Salacetols, ausgefallen. Die Salicylverbindungen, welche in Wasser mehr oder weniger löslich sind, werden eben vollkommen resorbirt.

---

1) Methodische Versuche fehlen.